

Aus dem Pathologischen Institut
der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg
Direktor: Professor Dr. V. Becker

Mit Lösungsmitteln
getrocknete Dura mater – eine neue
Dura mater-Konserve

Histologische und elektronenmikroskopische Befunde
bei xenogener Transplantation im Tierexperiment

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
dem Fachbereich Medizin
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg

vorgelegt von
Hartmut Stöß
aus Bietigheim/Württ.

Aus dem Pathologischen Institut
der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg
Direktor: Professor Dr. V. Becker

**Mit Lösungsmitteln
getrocknete Dura mater – eine neue
Dura mater-Konserve**

**Histologische und elektronenmikroskopische Befunde
bei xenogener Transplantation im Tierexperiment**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
dem Fachbereich Medizin
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg**

**vorgelegt von
Hartmut Stöß
aus Bietigheim/Württ.**

Gedruckt mit Erlaubnis des Fachbereichs Medizin
der Universität Erlangen-Nürnberg



Dekan: Prof. Dr. E. Rügheimer

Referent: Prof. Dr. V. Becker

Tag der mündlichen Prüfung: 10. November 1975

Meinen lieben Eltern und Angustias
in Verehrung gewidmet

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
Einleitung	1
Die DURA MATER - morphologische und biochemische Eigenschaften	3
Material und Methode	5
Ergebnisse	7
a) makroskopische Beobachtungen	7
b) licht- und elektronenmikrosko- pische Beobachtungen	7
c) Zusammenfassung der Beobachtungen	11
Diskussion	13
Zusammenfassung	18
Bildteil	19
Abkürzungen	20
a) makroskopischer Teil	21
b) lichtmikroskopischer Teil	24
c) elektronenmikroskopischer Teil	30
Lebenslauf	55
Danksagung	56

Einleitung

Schon zu Beginn des 20. Jahrhunderts haben sich mehrmals Forscher damit beschäftigt, größere Gewebdefekte mittels kollagenem Bindegewebe zu decken (v. SAAR, 1910; KIRSCHNER, 1910; LEXER, 1911; REHN, 1912; v. HABERER, 1912; KLEINSCHMIDT, 1914). Heute wird dazu konservierte Dura mater verwandt, wobei sich bis jetzt als Konservierungsverfahren vorwiegend die Lyophilisierung von Geweben durchgesetzt hat (NEUMANN, 1961; BORNEMISZA, 1965; HACKENSELLNER, 1965 und 1967; METZ, 1965 u. 1967; SEIFFERT, 1967). Erste Tierexperimente mit lyophilisierter Dura wurden 1954 von SEWELL und KOTH unternommen (zit. nach JACOBY und MARGUTH, 1968). Seit 1957 (HACKENSELLNER, 1962) steht diese Dura mater-Konserve für die Belange der Wiederherstellungschirurgie vorwiegend im ost-europäischen Raum durch die Gewebebank des Pathologischen Institutes der Charité zur Verfügung. Über erste klinische Erfahrungen berichten CAMPBELL et al. (1958), WEICKMANN und STEINKE (1959) sowie WEICKMANN (1961). Aufgrund der mit ihrer Struktur verbundenen Festigkeit (KÜHN, 1969; SITTE, 1973), ihrer guten Verträglichkeit und fehlender immunologischer Abwehrreaktionen (TIMPL, 1969) hatte sich die Dura mater-Konserve in allen chirurgischen Fächern bewährt (KISS et al., 1958; FLEMMING, 1961; WEBER, 1963; WEBER u. KNIPPING, 1966; PIA, 1967 und 1969; JACOBY, 1968). Wegen des teuren, mechanisch aufwendigen und zeitintensiven Herstellungsverfahrens der Gefriertrocknung wird seit 1969 versucht, die Dura mater auf einfachere Weise mit Lösungsmitteln zu konservieren. Seit 1973 steht diese lösungsmittelgetrocknete Dura für operative Eingriffe zur Verfügung.

Erste klinische Arbeiten berichten über gute Ergebnisse (WILLITAL und PESCH, 1973; SCHMIEDT et al., 1974).

Systematische Untersuchungen über das gewebliche Verhalten des Empfängerorganismus gegenüber lösungsmittelkonservierten Dura mater-Transplantaten liegen - außer einer eigenen kurzen Mitteilung (STÖSS et al., 1975) - bis jetzt nicht vor.

Ziel dieser Arbeit ist es, das feingewebliche Verhalten der lösungsmittelkonservierten Transplantate im Tierexperiment licht- und elektronenmikroskopisch zu überprüfen.

Die DURA MATER - morphologische und biochemische Eigenschaften

Die Dura mater (Abb. 1 a) kleidet die Schädelkalotte als Periost aus und dient dem Gehirn als schützende Umhüllung (WALDEYER, 1970). Sie ist zweischichtig und besteht aus derbem, sehnig glänzendem, nur wenige elastische Fasern enthaltendem, zellarmem kollagenem Bindegewebe (Abb. 4 a). Sie wird aus dichtgelagerten, bündel- und wellenförmig verlaufenden Kollagenfibrillen (Abb. 14) mit typischer Querstreifung gebildet (NEMETSCHKE 1965; KÜHN, 1967 und 1969; BUCHER, 1970). Die Fasern setzen sich aus 0,2 bis 0,5 μ dicken, durch Zusammenlagerung kleinerer Baueinheiten entstandenen Fibrillen zusammen, die sich in Mikrofibrillen und noch kleinere Protofibrillen aufteilen (KÜHN, 1969; BUCHER, 1970; SANDRITTER et al., 1974). Dicke und Breite der Fasern hängen von der Fibrillenzahl und vom Alter ab (BUCHER, 1970). Bei der typischen Querstreifung wechseln helle und dunkle Bänder mit einer fest vorgegebenen Periodizität von 700 Å ab (NEMETSCHKE, 1965; KÜHN, 1969; BUCHER, 1970).

Die Fasern bestehen aus Skleroproteinen, die zu fibrillären Strukturen polymerisieren und Glykokol, Alanin, Prolin und Hydroxyprolin enthalten (RAPOPORT, 1969). Das endoplasmatische Retikulum der Fibroblasten liefert das Rohmaterial. Die Fibrillogenese spielt sich dann extrazellulär ab (BUCHER, 1970). Die Fibrillen bilden sich aus Polypeptidketten (sog. Primärstruktur), die sich helixartig zusammenlagern

(sog. Sekundär- und Tertiärstruktur) (GRASSMANN et al., 1965; KÜHN, 1967, 1969 und 1970; SANDRITTER et al., 1974). Die mechanische Verfestigung und Stabilisierung der Fasern geschieht durch Ausbildung kovalenter intermolekularer Bindungen. In diesem Zustand sind die Fasern nicht mehr löslich (ZAWICH, 1957; KÜHN, 1969; SITTE, 1973).

MATERIAL UND METHODE

Verwendet wurden die Duren über 25 Jahre alter Verstorbener, bei denen keine Malignome bzw. Systemerkrankungen, Infektionen oder Hirn- bzw. duraeigene Erkrankungen vorlagen. Durch einen mehrere Tage dauernden Reinigungsprozeß wurden die nichtkollagenen Eiweißanteile entfernt. Anschließend wird die Dura einem Desantigenisierungsprozeß unterzogen und durch fraktionierte Lösungsmitteltrocknung konserviert. Vor der Sterilisation mit Gammastrahlen (2,5 Mrad) wurden zur Transplantation 5 x 7 mm große Stücke aus der Dura-Konserve zurechtgeschnitten.

Zu Operationsbeginn wurden diese 10 Minuten in physiologischer NaCl-Lösung rehydratisiert.

Versuchstiere waren weibliche Albinoratten vom Sprague-Dawley-Stamm mit einem Durchschnittsgewicht von 200 g.

Die Tiere wurden in Einzelkäfigen gehalten, bekamen Kost (Altromin) nach Belieben und Wasser zu trinken. Vor der Operation erhielten die Tiere als Prämedikation 0,025 ml Valium 10 und 0,025 ml Megaphen 25 pro 100 g Körpergewicht.

Für die Narkose wurde den Tieren 0,05 ml Ketanest 50 pro 100 g Körpergewicht i. m. injiziert. Nach stumpfer Abpräparation der glattrasierten Bauchhaut wurden aus der Bauchwand rechts von der Linea alba zwei 5 x 7 mm große Muskelfenster exzidiert, in die die xenogenen Transplantate eingenäht wurden (Abb. 2).

Zur Markierung wurde teilweise nichtresorbierbares, farbiges Nahtmaterial verwendet. Zur Nachbehandlung bekamen die Tiere über 5 Tage lang 200 000 I.E. Penicillin G i. m. pro die.

Die Gewebsentnahme erfolgte in Äthernarkose nach folgenden

Zeitpunkten: nach 3, 6, 9, 12, 24, 30, 36, 42 und 48 Stunden, nach 2 1/2, 3, 3 1/2, 4, 5, 6, 7, 10, 13, 15 und 18 Tagen, nach 3, 4, 5, 6 und 7 Wochen und nach 5 1/2 und 14 Monaten. Anschließend wurden die Tiere durch Aortotomie getötet.

Für die lichtmikroskopische Untersuchung wurde der Transplantatbereich in 10%igem Formalin fixiert, lamelliert und in Paraplast eingebettet. Die 5 μ dicken histologischen Schnitte wurden mit Hämatoxylin-Eosin, Giemsa und Turnbull, nach van Gieson und Gomori und auf PAS-positive Substanzen gefärbt.

Für die Elektronenmikroskopie erfolgte die Fixation des 2. Transplantatgebietes in 4%igem Glutaraldehyd. Nachdem das Gewebe in Phosphatpuffer gewaschen, in 1%iger Osmiumsäure nachfixiert und nach erneuter Spülung in steigender Acetonreihe entwässert worden war, wurde es in Durcupan ACM^R eingebettet. Zur Polymerisation wurden die Proben bei 60°C in den Brutschrank gestellt. Anschließend wurden von allen Proben zur Orientierung 0,5 bis 1 μ dicke, mit Tolluidinblau gefärbte Semidünnschnitte hergestellt. Die Ultradünnschnitte wurden jeweils 15 Minuten lang mit Uranylacetat und mit Bleicitrat nach Reynolds kontrastiert und elektronenmikroskopisch untersucht.

ERGEBNISSE

a) Klinisch-morphologische Beschreibung

In den ersten Stunden post operationem (p.op.) finden sich um das sperrig anmutende Transplantat ein Ödem und eine operationsbedingte Blutung. Erste fibrinöse Verklebungen der transplantierten Dura mit der Umgebung sind 24 Stunden p. op. zu sehen und nehmen in den folgenden Tagen zu (Abb. 3 a). Dura-Transplantat und Muskulatur befinden sich ungefähr auf demselben Niveau. Ab dem 6. Tag p. op. sind erste unvollständige Verwachsungen zwischen Dura-Transplantat und Muskulatur zu erkennen. Vom 14. Tag p. op. an sind die Transplantate makroskopisch reizlos und gut eingeeilt (Abb. 3 b). Von ihrer Umgebung sind sie 7 Wochen p. op. in ihrer ursprünglichen Form und Größe noch deutlich abzugrenzen (Abb. 3 c). 14 Monate p. op. befindet sich an der Stelle des Transplantates eine unscharf begrenzte, weißliche Narbenplatte, die fest mit der Umgebung verwachsen ist (Abb. 3 d). Außerdem weisen im Operationsgebiet Bauchwand und Bauchhaut teilweise Adhäsionen untereinander auf. Die xenogenen Transplantate wurden vom Organismus der Ratten durchwegs ohne Abstoßungsreaktion angenommen. An den Nahtstellen riß das Transplantat nicht ein. Nur einmal war eine Hernie 6 Wochen p. op. entstanden, die auf einen aufgegangenen Knoten zurückzuführen ist.

b) Licht- und elektronenmikroskopische Beobachtungen

Lichtmikroskopisch zeigt das Dura-Transplantat (Abb. 4 b)

eine gut erhaltene, an die Dura mater (Abb. 4 a) erinnernde, parallele Anordnung der kollagenen Fasern, wobei jedoch Zell- und Kernstrukturen fehlen oder nur bruchstückhaft vorhanden sind. Elektronenmikroskopisch ist an den Kollagenfibrillen die charakteristische Querstreifung noch gut zu erkennen.

3 Stunden p. op. finden sich im Operationsgebiet ein Ödem und vorwiegend kleinere, operationsbedingte Blutungen. Elektronenmikroskopisch ist ein unverändertes Transplantat zu sehen. In der angrenzenden Muskulatur bieten die Mitochondrien das Bild der trüben Schwellung. Nach 24 Stunden p. op. finden sich unmittelbar an der Muskulatur-Transplantatgrenze dicht gelagert neutrophil granulierten Leukozyten, die teilweise in die angrenzenden Transplantatspalten eingewandert sind. Elektronenmikroskopisch sieht man ein Ausschwärmen der Neutrophilen aus dem gefäßreichen, interstitiellen Bindegewebe der quergestreiften Skelettmuskulatur (Abb. 17), die innerhalb der ersten 24 Stunden p. op. zahlenmäßig stark zunehmen (Abb. 18) und sich dabei amöboid ihrer Umgebung anpassen. Die Gewebslücken enthalten Fibrin. Erste Makrophagen treten 36 Stunden p. op. auf und sind 48 Stunden p. op. in großer Zahl zu sehen (Abb. 20). Die Fasern des Dura-Transplantates zeigen erste Auflösungserscheinungen, wobei es zur Aufsplitterung der Fibrillen kommt. Eine große Zahl der Neutrophilen ist vakuolig-fettig degeneriert (Abb. 19). Nach 3 Tagen p. op. (Abb. 5) ist es zu einem weiteren Eindringen der neutrophil

granulierten Leukozyten in das Transplantat gekommen, aber auch zu einer zelligen und geweblichen Reaktion in der angrenzenden Muskulatur. Die Muskelfasern sind teils schollig zerfallen, teils durch ein gefäß- und zellreiches Resorptions- und Granulationsgewebe ersetzt. Dieser Vorgang setzt sich in der nächsten Zeit immer stärker fort, so daß das Transplantat schließlich von einem zellreichen Granulationsgewebe regelrecht ummantelt ist (Abb. 6, 7 a und b). Elektronenmikroskopisch (Abb. 21) finden sich hier dichtgelagert Makrophagen, deren Stoffwechselaktivität an den zahlreichen Resorptionsvakuolen zu erkennen ist. Ihre Plasmaausläufer greifen fingerförmig ineinander, wodurch sie teilweise nicht mehr voneinander abzugrenzen sind. Neben den Makrophagen finden sich auch jetzt schon Fibroblasten (Abb. 20), die ein kräftiges endoplasmatisches Retikulum und große Nukleoli aufweisen. Zu diesem Zeitpunkt ist bereits eine erste schütterere Neubildung von Fibrillen zu sehen (Abb. 20). In der nächsten Zeit wird der gewebliche Angriff des resorptiven Granulationsgewebes auf das Transplantat stärker. Es kommt zu einer deutlichen Vaskularisierung (Abb. 24). Mehrkernige Riesenzellen vom Fremdkörpertyp können hin und wieder an Stellen gefunden werden, an denen die kollagenen Fasern des Transplantates ausgesprochen eng stehen (Abb. 8). Im randnahen Transplantatgebiet ist es bereits zu einer stärkeren Neubildung von Fibrillen gekommen (Abb. 22). Elektronenmikroskopisch finden sich 7 Tage p. op.

neben zahlreichen Makrophagen reichlicher Fibroblasten (Abb. 23), wobei zwischen den Resten des Dura mater-Transplantates mit seinen sehr unscharf strukturierten Fibrillen auch reichlich neugebildete, sehr schlanke Kollagenfibrillen zu erkennen sind. Einige Randgebiete sind bereits durch körpereigenes Bindegewebe ersetzt (Abb. 9 und 10). Der gewebliche Umbau des Transplantates schreitet mantelförmig von der Peripherie auf das Zentrum fort. Zwischen 10 und 18 Tagen p. op. sind Lymphozyten und Plasmazellen zu beobachten. Elektronenmikroskopisch lassen sich zu diesem Zeitpunkt zudem parallel ausgerichtete Fibroblasten (Abb. 25 und 26), aber auch Makrophagen erkennen, zwischen denen teils neugebildete Kollagenfibrillen, teils Reste alten Transplantates zu sehen sind. Nach 3 Wochen p. op. sind die randnahen Bezirke (Abb. 11) des Transplantates weitgehend abgebaut und durch körpereigenes kollagenes Bindegewebe ersetzt. Zwischen den neugebildeten kollagenen Fasern sind herdförmig noch kleinere Areale von stehengebliebenem Transplantat zu entdecken, wobei im elektronenmikroskopischen Bild die alten Fibrillen verwaschene, unscharfe Konturen zeigen (Abb. 25). Nach 5 bis 7 Wochen p. op. (Abb. 12) hat sich der bindegewebige Ersatz des Transplantates weiter fortgesetzt. Elektronenmikroskopisch (Abb. 27) sieht man eine weitgehende Zurückbildung der Fibroblasten zu schlanken Fibrozyten, die reichlich von bündelartig, wellig verlaufenden Kollagenfibrillen umgeben sind. 5 1/2 Monate p. op. ist nur noch neugebildetes kollagenes

Bindegewebe zu sehen (Abb. 28). Nach 14 Monaten p. op. (Abb. 13) stellt sich dann eine faserreiche, zumeist zweischichtige Bindegewebsplatte dar, die sehr viel Ähnlichkeit mit dem ehemals ebenfalls zweischichtigen Dura mater-Transplantat aufweist. Im Gegensatz zu diesem sind jetzt jedoch wieder Gefäße und Fibrozyten inmitten der neugebildeten kollagenen Fasern nachweisbar. Das durch körpereigenes kollagenes Bindegewebe ersetzte Transplantat liegt reaktionslos unterhalb der Serosa in der Nachbarschaft von Fettgewebe. Elektronenmikroskopisch (Abb. 29) sieht man eine weitere Zunahme dichtliegender, durchflochtener kollagener Fibrillen. In Ergänzung zum lichtmikroskopischen Bild können elektronenmikroskopisch noch ganz vereinzelt und verschwindend geringe, inerte Reste kollagener Fasern des alten Transplantates nachgewiesen werden.

c) Zusammenfassung der Beobachtungen

Die licht- und elektronenmikroskopischen Befunde zeigen: Mit Lösungsmitteln konservierte, rehydratisierte, xeno-gene Dura mater-Transplantate wurden nach Einnähen in die gefensterter Bauchmuskulatur von Ratten von diesen ohne Abstoßungsreaktion toleriert und sind ohne Infektion eingeeilt. Dieser sogenannte Einheilungsprozeß verläuft phasenhaft: er gliedert sich in ein Ödem, eine anfängliche, operationsbedingte Infiltration neutrophiler granulierter Leukozyten sowie einen sich daran anschließenden Ab- und Umbau des Transplantates durch ein gefäßreiches resorptives Granulationsgefäße. Das Resultat ist eine

unscharf begrenzte, fest mit der umgebenden Muskulatur verwachsene, gefäßhaltige, bindegewebige Narbe , in der auch noch nach 14 Monaten elektronenmikroskopisch spärliche, inerte Reste des ehemaligen Dura-Transplantates zu sehen sind.

DISKUSSION

Die Verwendung konservierter humaner Dura mater in der Wiederherstellungschirurgie zur Überbrückung von Gewebsdefekten ist heutzutage unumstritten und umfaßt alle operativen Bereiche der Medizin (STERN, 1958; MASON und RAAF, 1961; FLEMMING, 1963; PFALZ, 1969; v. WINDHEIM, 1969; JÄGER, 1970; JOPPICH, 1970; KELAMI, 1970; LICHTENAUER u. BLEYL, 1971; MATEEV, 1971; SCHERER und MAURER, 1972).

Seit 1973 steht den Kliniken neben der seit ca. 20 Jahren bewährten lyophilisierten Dura mater auch eine Dura-Konserve zur Verfügung, die durch gewebeschonende Entwässerung mit Lösungsmitteln hergestellt wird (WILLITAL und PESCH, 1973). Bei diesem Herstellungsverfahren bleibt das geordnete Faserbild der Dura mater weitgehend erhalten:

Die Dura-Konserve besitzt einen der nativen Dura analogen Aufbau und hat durch den Wasserentzug lediglich an Dicke abgenommen (WILLITAL und PESCH, 1973). Sie besitzt aber eine größere Festigkeit und eine geringere Dehnung (PESCH, 1975).

Bei den konservierten Duren handelt es sich um homostatische Transplantate (BORNEMISZA, 1965; HUMPHREY und WHITE, 1972), bei denen nur noch spärliche Reste von dem durch den Konservierungsprozeß abgetöteten und zerstörten Zellen übriggeblieben sind.

Die klinisch-morphologischen, licht- und elektronenmikroskopischen Befunde ergaben eine gute Einheilung. Die Beobachtungen über die Verträglichkeit entsprechen durchwegs schon früher festgehaltenen Beschreibungen (KISS et al., 1958;

PIA, 1969; TIMPEL, 1969; JOFFICH, 1970). Während des sogenannten Einheilungsverlaufes lassen sich zu jedem Zeitpunkt der Untersuchungen alle bei einer Wundheilung vorkommenden, zellig-geweblichen Vorgänge nachweisen (MARCHAND 1887 Und 1901; ZOLLINGER, 1962; LINDNER, 1966 und 1972; HERNANDEZ-RICHTER und STRUCK, 1971; STRUCK 1972; LINDNER und HUBER, 1973; BENEKE et al., 1974; SANDRITTER und BENEKE 1974).

Der Abbau des Dura mater-Transplantates erfolgt enzymatisch (GRIES und LINDNER, 1960 und 1963; GRIES, 1967). GRIES und LINDNER (1960, 1963 und 1967) berichten, daß Kollagen unter dem Einfluß akut entzündlichen Gewebes so verändert wird, daß es fermentativ leicht spaltbar ist. LAZARUS et al., (1968) berichten über den Nachweis von Kollagenase in humanen neutrophil granulierten Leukozyten. Diese enthalten außerdem noch eine Reihe anderer Fermente, so z. B. Hydrolasen, Peroxydasen und Elastasen (RAPOPORT, 1969). Daraus läßt sich folgern, daß mit dem Auftreten der Neutrophilen der Abbau des Transplantates beginnt. Erleichtert wird dieser Abbau durch die Konservierung der Dura mater, bei der es zu einer Denaturierung des Kollagens gekommen ist (LINDNER, 1966; HUMPHREY und WHITE, 1972), Als Ausdruck der reparativen Bindegewebsneubildung kann man verschieden dicke Fibrillen nebeneinander beobachten (BUCHER, 1970). Regelrechte Kollagenfibrillen bilden sich erst im Laufe des bindegewebigen Transplantatersatzes, wobei es sich um einen Alterungsprozeß des Kollagens handelt (HEGEMANN und LEUTSCHAF, 1951; VERZAR und WILLEN-EGGER, 1961). Zu irgendwelchen Abstoßungsreaktionen kam

es nicht. Dies hat sicher verschiedenen Gründe STRUCK und HEINRICH (1967) führen dies u.a. darauf zurück, daß mit der Reinigung des Kollagens eine Abnahme der Antigenität verbunden ist. Das Kollagen selbst hat nur eine sehr schwache Immunogenität (WILLENEGGER, 1964; STEFFEN et al., 1967; TIMPL, 1970). Ein Antikörpernachweis ist bis jetzt nicht gelungen (TIMPL 1970). Der Einfluß der Konservierung auf die Antigenität ist bis jetzt nicht bekannt (WILLENEGGER, 1964). TIMPL schreibt 1970 sehr vage, daß bei der Herstellung von Gewebersatzstoffen die allgemein sehr labilen Transplantationsantigene zerstört werden (KAHAN und REISFELD, 1969, zit. nach TIMPL, 1970). Wichtig ist auch die Tatsache, daß es bei der Transplantation von konservierter humaner Dura mater nicht zu einem direkten lymphatischen Kontakt zwischen Empfänger und Transplantat kommt (WILLENEGGER, 1964; HUMPHREY und WHITE 1972; SCHEIFFARTH und BAENKLER, 1975). Die lymphatische Verbindung stellt jedoch den Hauptweg für das Eindringen von Antigenen in den Wirt dar (ANDINA, 1959). Das Vorhandensein von Lymphgefäßen ist für die Sensibilisierung von wesentlicher Bedeutung (PICHLMAIER, 1966; PICHLMAYR, 1969). Hinzu kommt, daß es sich bei den Dura mater-Transplantaten nicht um vitale, sondern um homostatische Transplantate handelt, die hinsichtlich ihrer Transplantationseigenschaften mit Knochen- und Gefäßtransplantaten zu vergleichen sind, die ebenfalls konserviert werden (SCHEIFFARTH und BAENKLER, 1975). Dadurch bleiben die Transplantate von einer intensiven

Reaktion der immunologisch kompetenten Zellen verschont. Das übertragene Gewebe dient - wie auch SCHEIFFARTH und BAENKLER (1975) schreiben -, in erster Linie mechanischen Funktionen: Es fungiert als Leitschiene (BREITENECKER et al., 1972; SCHERER und MAURER, 1972) und Anreiz zum Aufbau von körpereigenem Binde- und Stützgewebe (SCHEIFFARTH und WARNATZ, 1965). Gegen eine immunologische Abwehrreaktion spricht ebenfalls das rasche Abklingen des entzündlichen Prozesses, der vielmehr durch Substanzen der Lymphozyten und damit durch fortdauernde Anlockung neutrophil granulierter Leukozyten und von Makrophagen unterhalten würde (SCHEIFFARTH und BAENKLER, 1975). Solche Vorgänge sind nicht zu beobachten: Makrophagen und Neutrophile nehmen im Laufe des Einheilungsprozesses ständig ab. Die Frage der Immunantwort gegen konserviertes Kollagen bei xenogener Transplantation kann noch nicht vollständig beantwortet werden (TIMPL, 1969). Ob die antigenen Eigenschaften des Kollagens in irgend einer Weise eine Rolle spielen, ist unbekannt; Abstoßungs- oder Unverträglichkeitsreaktionen sind bis jetzt nicht beschrieben worden. Inwieweit es bei erneuter Transplantation von Dura mater zu einer Immunantwort kommen kann, die am ehesten einer Rh-Sensibilisierung vergleichbar wäre, wurde bis jetzt in der Literatur nicht berichtet.

Zur Sterilisation haben sich Gammastrahlen mit einer Dosis von 2,5 Mrad bewährt. Höhere Bestrahlungsdosen führen zum Verlust mechanischer Eigenschaften und zu

Veränderungen in den Strukturproteinen des Kollagens (KORB et al, 1967; SCHNELL, 1969; WILLITAL und PESCH, 1973).

Eine Revitalisierung des Transplantates findet sicher nicht statt; sie wird auch von anderen Autoren abgelehnt (HYOFF und HACKENSELLNER, 1965; JACOBY und MARGUTH, 1968; JOHN und ROLLE, 1969). Es erfolgt ein Ersatz des toten Transplantatgewebes durch vitales, spezieseigenes kollagenes Bindegewebe. Über die Dauer des Umbaues liegen unterschiedliche Zahlen von 10 Wochen bis zu 2 Jahren vor (METZ, 1967; JOPPICH, 1970; LICHTENAUER und BLEYL 1971). Aufgrund der elektronenmikroskopischen Ergebnisse ist ein Umbau - wie ihn JOPPICH (1970) bei Verwendung von 6 x 6 cm großen Transplantaten beschreibt - innerhalb von 10 Wochen nicht sehr wahrscheinlich. Die Dauer des reparativen Ersatzes ist von der Größe und von der Transplantatumgebung, d.h. von der Möglichkeit einer ausgiebigen geweblichen Antwort des Wirtslagers, abhängig. Über die erfolgreiche klinische Anwendung lyophilisierter Dura mater wurde vielfach berichtet. Gleich gute Ergebnisse mit lösungsmittelkonservierter Dura liegen schon vor. Die licht- und elektronenmikroskopischen Befunde dieser Arbeit sind mit denen in der Literatur über lyophilisierte Dura vergleichbar. Inwieweit sich auf Grund des unterschiedlichen Aussehens und Konservierungsverfahren der lösungsmittelkonservierten Dura Änderungen in ihren mechanischen Eigenschaften ergeben, werden zusätzliche Untersuchungen zeigen (PESCH, 1975).

Zusammenfassung

Bei 27 weiblichen Albinoratten wurden in Narkose nach Excision 5 x 7 mm großer Bauchmuskelstücke gleichgroße, mit Lösungsmitteln konservierte (nichtlyophilisierte) Dura mater-Transplantate in die Muskelfenster eingenäht. Der Operationsbereich wurde nach 3 Stunden bis 14 Monaten Verweildauer des Transplantates auf sein gewebliches Verhalten licht- sowie elektronenmikroskopisch untersucht. Nach einer anfänglichen, operationsbedingten Infiltration von neutrophil granulierten Leukozyten erfolgt durch ein zell- und gefäßreiches Resorptions- und Granulationsgewebe ein phasenhafter Abbau des Transplantates und Ersatz durch körpereigenes kollagenes Bindegewebe. Dieser schreitet allmählich mantelförmig von der Peripherie ins Transplantatinnere fort. Nach 14 Monaten findet sich eine faserreiche, teilweise zweischichtige und dadurch an das ehemalige Dura-Transplantat erinnernde, reaktionslos zur Nachbarschaft liegende Bindegewebsplatte, in der elektronenmikroskopisch vereinzelt geringe und inerte Reste des Transplantates zu erkennen sind. Die xenogenen, lösungsmittelgetrockneten Dura-Transplantate sind in der Bauchmuskulatur von Ratten ohne Infektion oder Abstoßungsreaktion abgebaut und durch körpereigenes Bindegewebe ersetzt worden. Die Dauer dieses Ab- und Umbauvorganges ist abhängig von der Größe des Transplantates und sicherlich auch von der Transplantatumgebung, d.h. von der Möglichkeit einer ausgiebigen geweblichen Antwort des Wirtslagers.

B I L D T E I L

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

aF	alte Kollagenfibrillen
aT	alte Transplantatreste
DT	Dura mater-Transplantat
ER	endoplasmatisches Retikulum
F	Fibrillen
Fb	Fibroblasten
Fv	Fettvakuolen
Fz	Fibrozyten
G	Granulationsgewebe
GA	Golgi Apparat
Gly	Glykogengranula
iBG	interstitielles Bindegewebe
K	Kapillare
KBG	kollagenes Bindegewebe
M	Makrophagen
Mi	Mitochondrien
Mu	quergestreifte Muskulatur
N	Nukleus
Na	Narbe
nF	neugebildete Kollagenfibrillen
nL	neutrophil granulierten Leukozyten
Nu	Nukleolus
P	Plasmaausläufer
Qf	Querstreifung
Rv	Resorptionsvakuolen
Rz	Riesenzellen
T	Thrombozyten
Zr	Zellreste

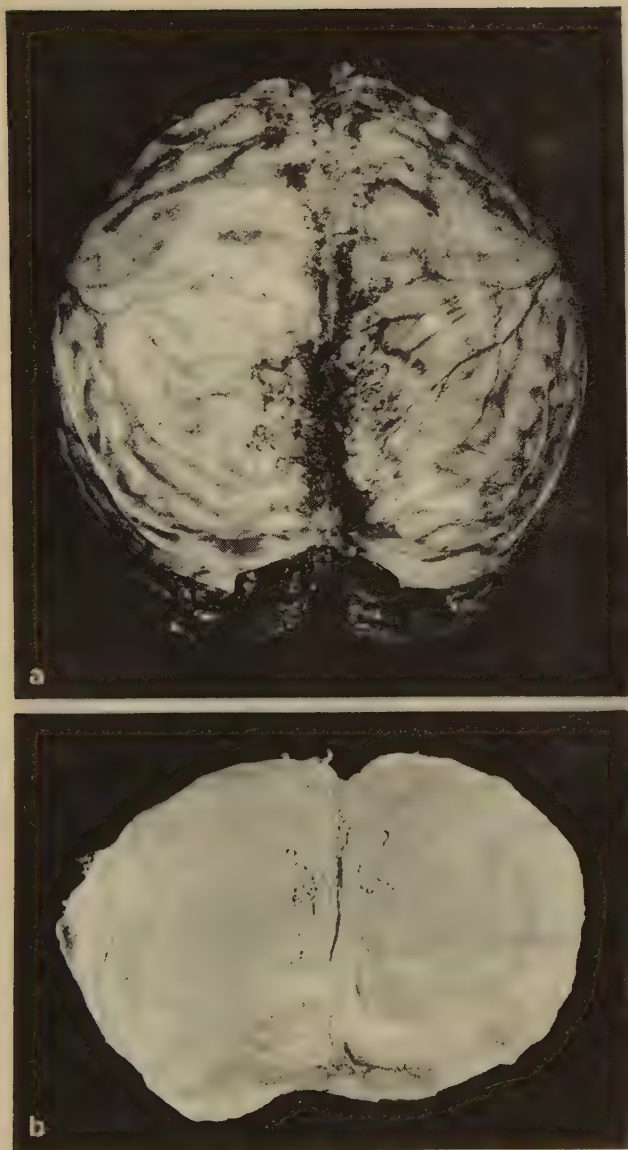


Abb. 1:

Dura mater cerebri

a) nach Entnahme aus dem Schädel (Vergr. 1 : 2)

b) nach Konservierung mit Lösungsmitteln (Vergr. 1 : 4)

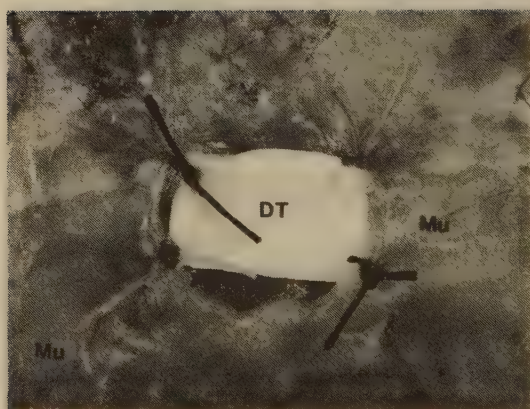
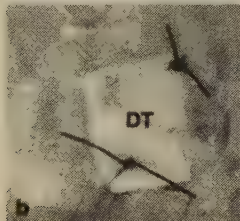


Abb. 2:

Frisch transplantierte mit Lösungsmitteln getrocknete, rehydratisierte Dura mater in gefensterter Bauchmuskulatur der Ratte (Vergr. 5 x)



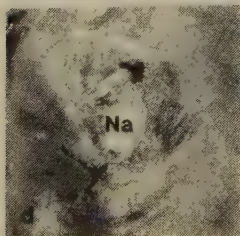
- a) 24 Std. p.op.: sperrig anmutendes, von einer operationsbedingten Blutung umgebenes Transplantat



- b) 14 Tg. p.op.: fest mit der Umgebung verwachsenenes, scharf abgrenzbares Transplantat



- c) 49 Tg. p.op.: gut abgrenzbares, fest mit der Umgebung verwachsenenes Transplantat



- d) 14 Mo. p.op.: unscharf begrenzte, bindegewebige Narbenplatte

Abb. 3:

Makroskopische Befunde bei der Einheilung xenogener Dura mater-Transplantate.

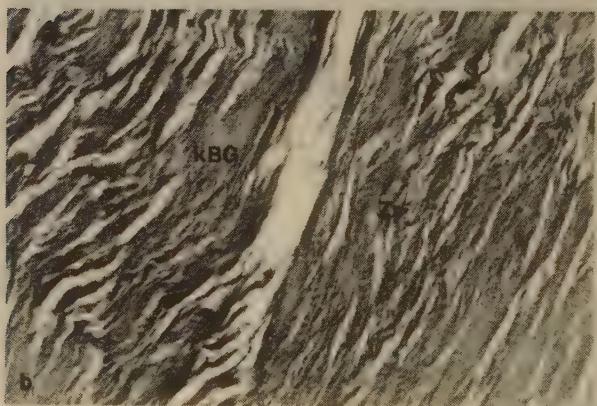
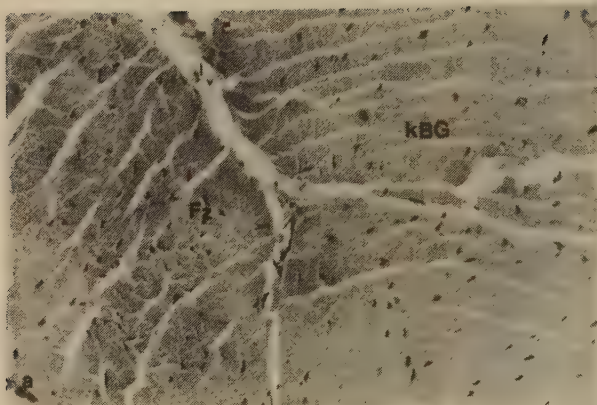


Abb. 4:

Dura mater cerebri

- a) 12 Std. post mortem (Sektionsfall): dichtes, faserreiches kollagenes Bindegewebe mit Fibrocyten (HE, Vergr. 250 x)
- b) Lösungsmittelgetrocknet: dichtliegende kollagene Fasern mit äußerst spärlichen Zellresten (HE, Vergr. 250 x)

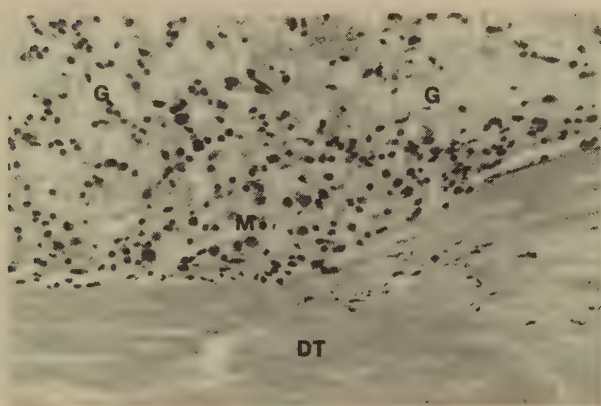
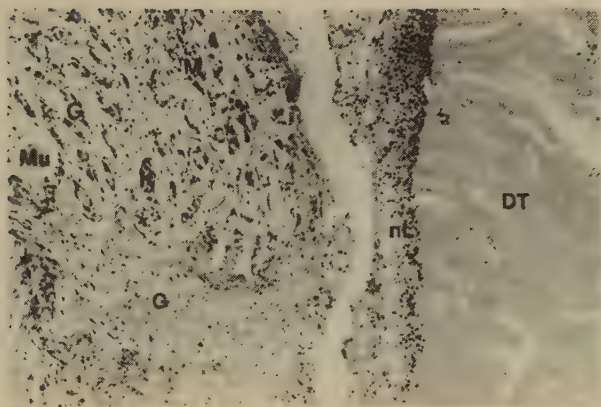


Abb. 5:

3 Tg. p.op.: dichter Leukozytensaum, scholliger Muskelzerfall sowie zell-gefäßreiches Resorptions- und Granulationsgewebe an der Muskulatur - Transplantatgrenze (HE, Vergr. 100 x)

Abb. 6:

4 Tg. p.op.: dichter Zellsaum aus Makrophagen und neutrophil granulierten Leukozyten (EvG, Vergr. 250 x)

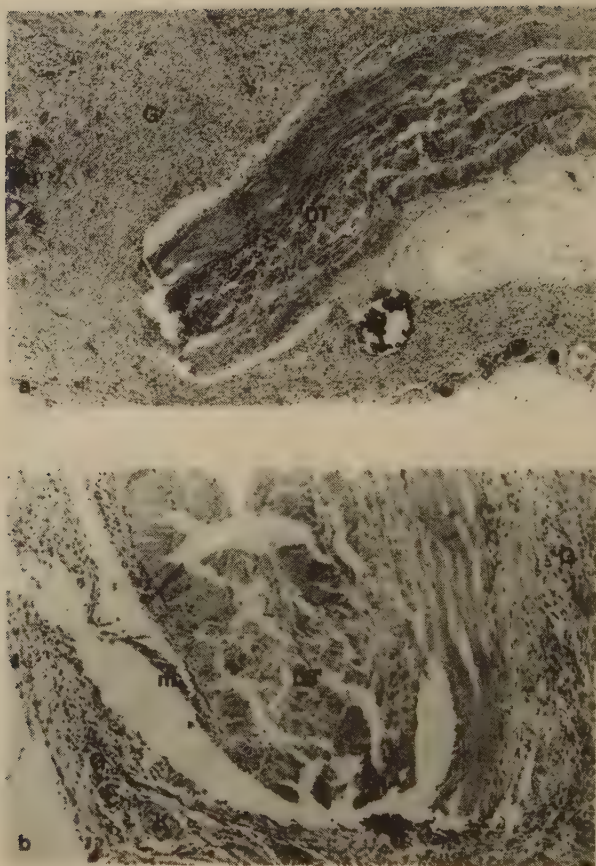


Abb. 7:

5 Tg. p.op.: von einem zellreichen Resorptions- und Granulationsgewebe umgebenes und zellig infiltriertes Dura mater-Transplantat

a) Übersicht (HE, Vergr. 40 x)

b) Detail (HE, Vergr. 100 x)

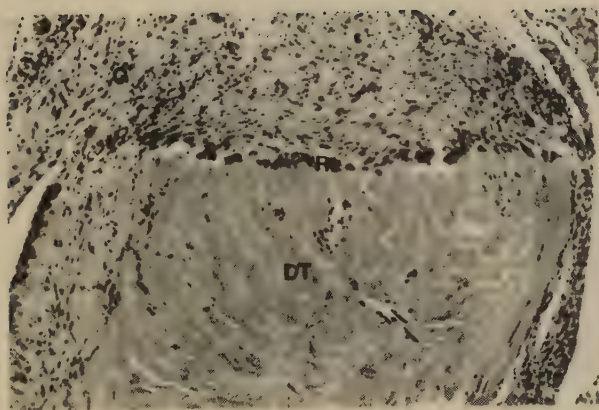


Abb. 8:

6 Tg. p.op.: mehrkernige Riesenzellen vom Fremdkörpertyp im Bereich dichtgelagerter Kollagenfasern an der Transplantatgrenze (HE, Vergr. 100 x)

Abb. 9:

10 Tg. p.op.: fortgeschrittene Infiltration des resorptiven Granulationsgewebes in das Transplantatinnere (HE, Vergr. 100 x)

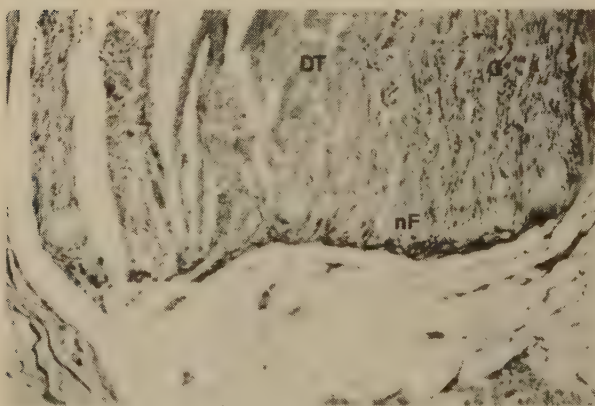
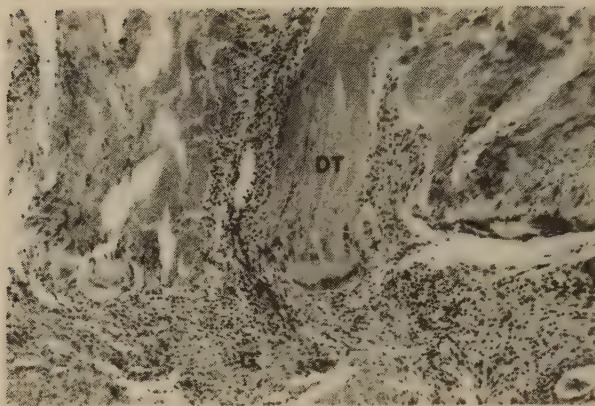


Abb. 10: 13 Tg. p.op.: rundzellig infiltriertes Resorptions- und Granulationsgewebe mit Aufsplitterung und teilweisem Ersatz des Transplantatrandes (HE, Vergr. 100 x)

Abb. 11: 21 Tg. p.op.: weiterer Ersatz der randnahen Transplantatbezirke durch körpereigenes Bindegewebe (HE, Vergr. 100 x)

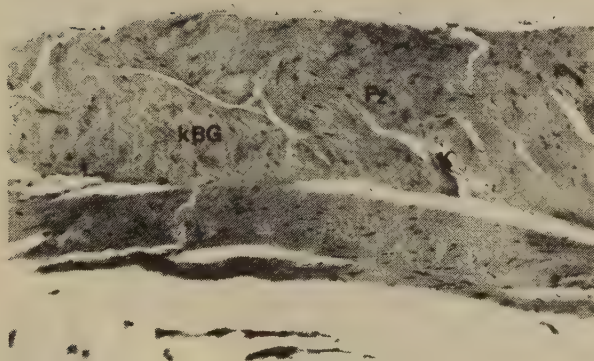
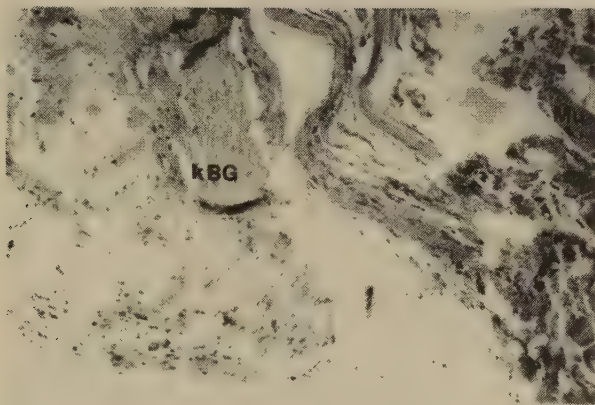


Abb. 12:

7 Wo. p.op.: fortgeschrittener Umbau des Transplantates durch kollagenes Bindegewebe mit unterschiedlich zellreichen Abschnitten (HE, Vergr. 100 x)

Abb. 13:

14 Mo. p.op.: teilweise zweiseichtiges, faserdichtes kollagenes Bindegewebe mit Fibrozyten und spärlichen Gefäßen im ehemaligen Transplantatbett (HE, Vergr. 100 x)

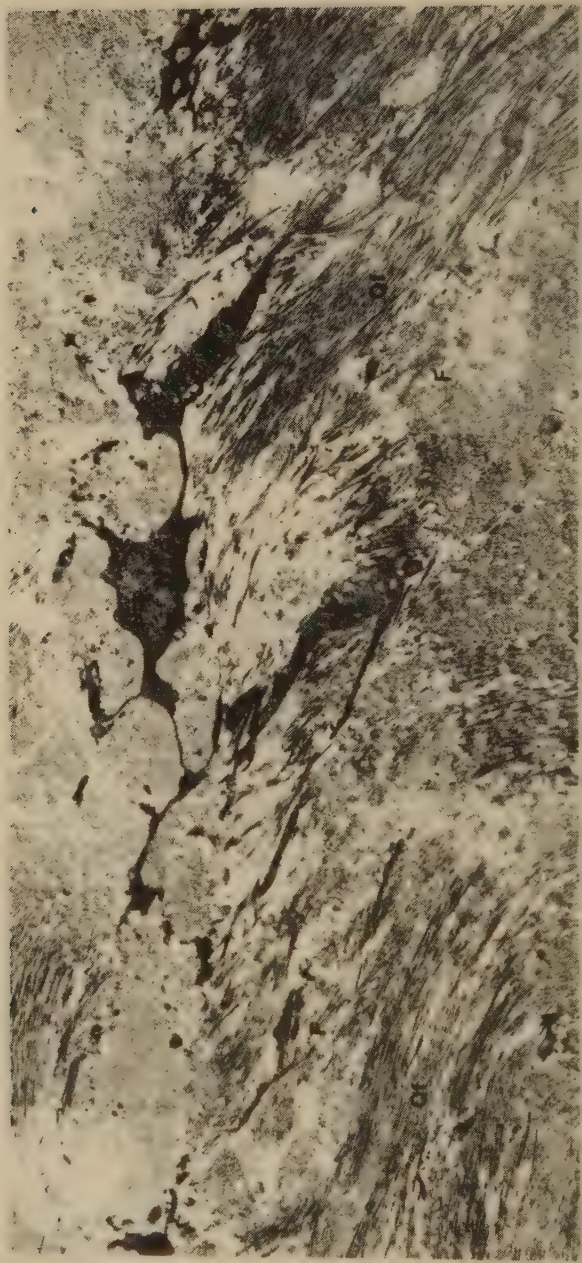


Abb. 14:

Dura mater cerebri (bei neurochirurgischem Eingriff exzidiert): dichtes Netz sich durchflechtender kollagener Fibrillen mit Querstreifung. Einzelne mit ihren Plasmaausläufern in Verbindung stehende Fibrozyten (EM-Übersicht "Panoramaaufnahme", Vergr. 6500 x)

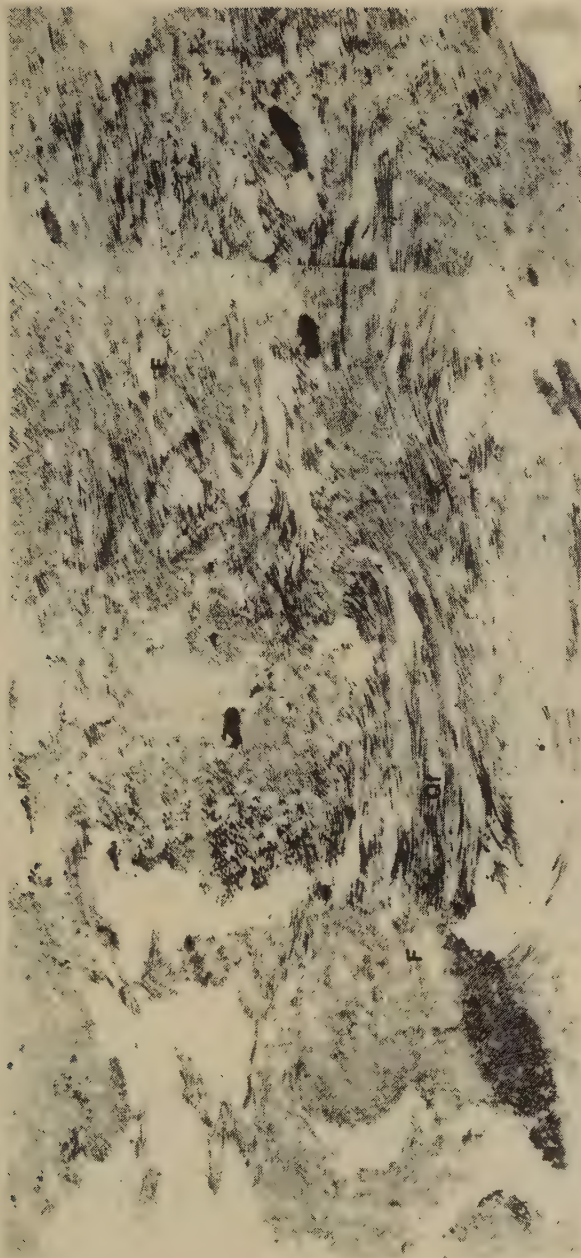


Abb. 15:

Dura mater cerebri (mit Lösungsmitteln konserviert): dichtliegende wellig verlaufende Kollagenfibrillen mit Querstreifung. Einzelne elektronendichte nicht näher identifizierbare Zell- und Kernreste (EM-Übersicht - "Panoramaaufnahme" - Vergr. 6500 x)

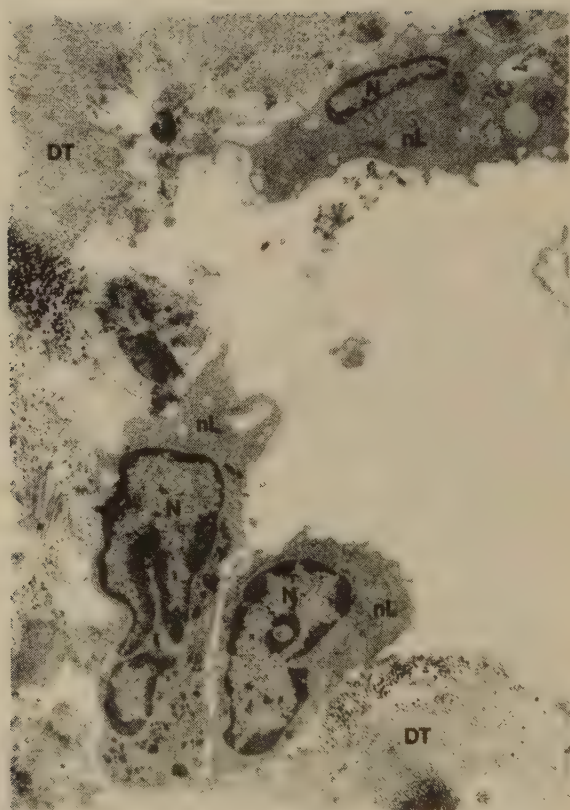


Abb. 16:

6 Std. p.op.: amöboide Anpassung der neutrophil granulierten
Leukozyten an das Dura mater-Transplantat
(EM, Vergr. 8000 x)

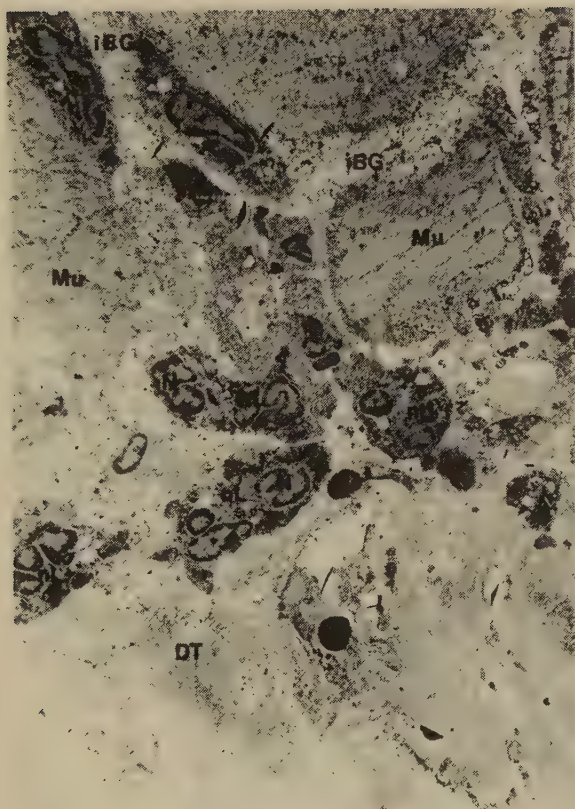


Abb. 17:

24 Std. p.op.: ausschwärmen der Neutrophilen aus dem gefäßreichen interstitiellen Bindegewebe der ortsständigen Muskulatur in das Dura-Transplantat (EM, Vergr. 3800 x)

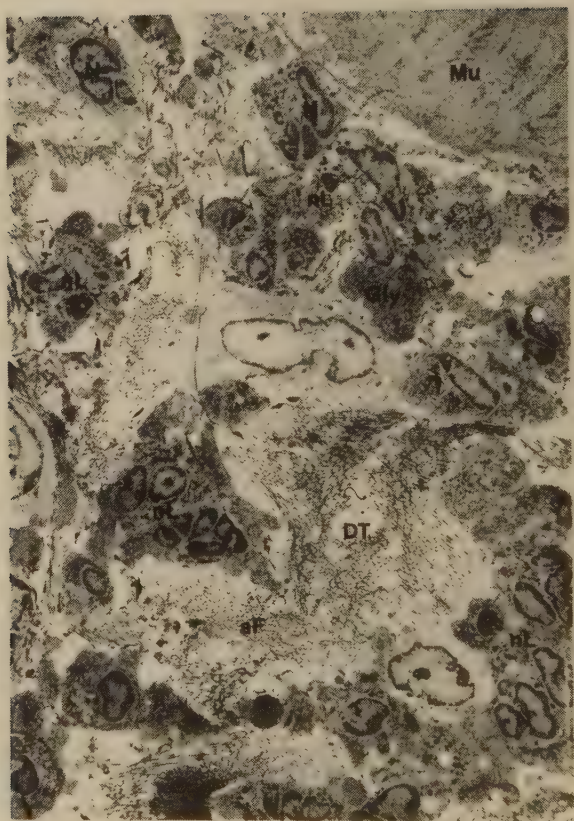


Abb. 18:

24 Std. p.op.: reichlich in das Dura-Transplantat
amöboid infiltrierte Neutrophile

(EM, Vergr. 3300 x)

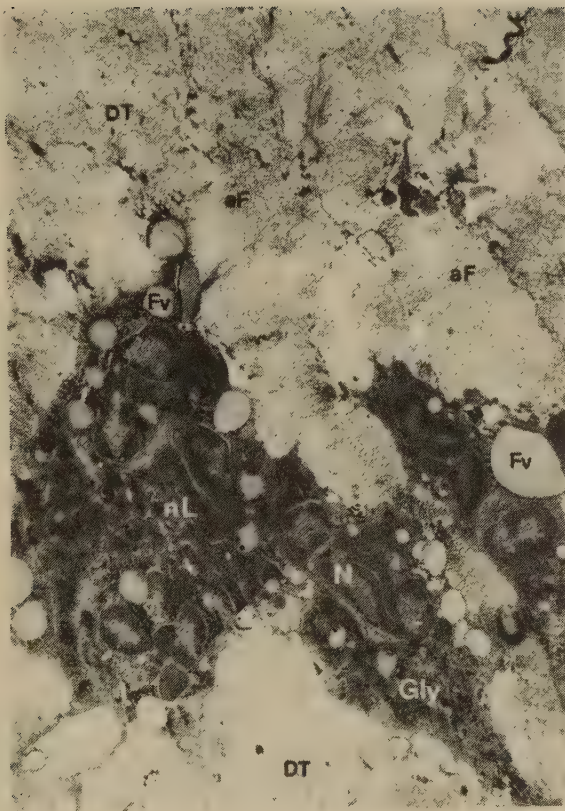


Abb. 19:

48 Std. p.op.: vakuolig fettig degenerierte Neutrophile
mit reichlich Glykogengranula im Dura-Transplantat
(EM, Vergr. 6300 x)

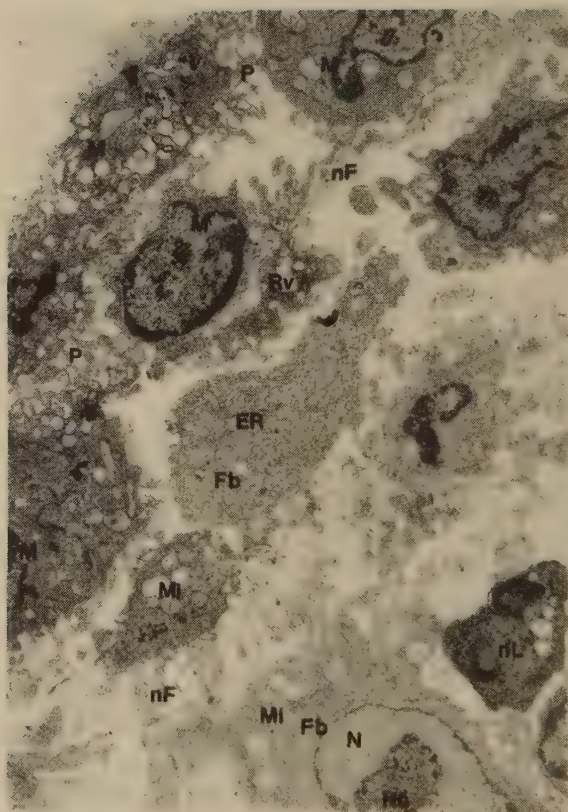


Abb. 20:

48 Std. p.op.: dichtliegende, sich mit ihren Plasmaausläufern tangierende Makrophagen sowie einzelne Fibroblasten, mit großen Nukleoli und ausgeprägtem endoplasmatischem Retikulum. Diskrete neugebildete kollagene Fibrillen (EM, Vergr. 5800 x)

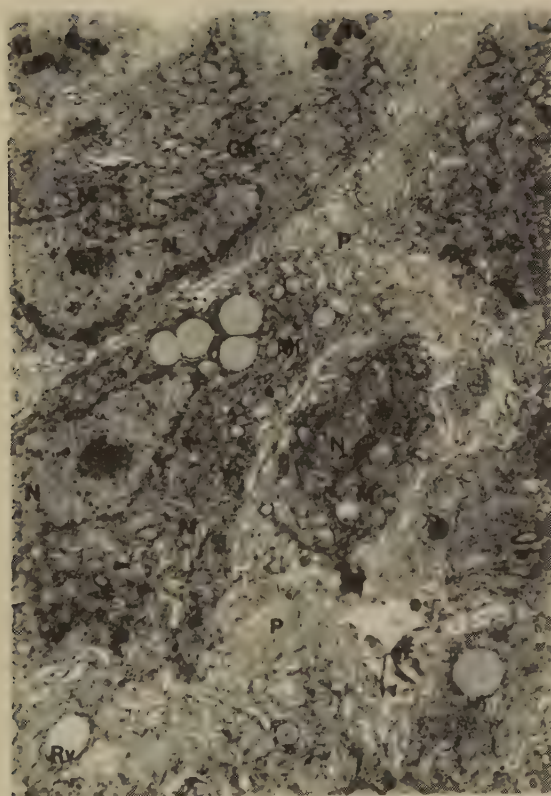


Abb. 21:

3 Tg. p.op.: dichtliegende, teilweise schwierig voneinander
abzugrenzende Makrophagen mit zahlreichen Resorptionsvakuolen
(EM, Vergr. 9000 x)

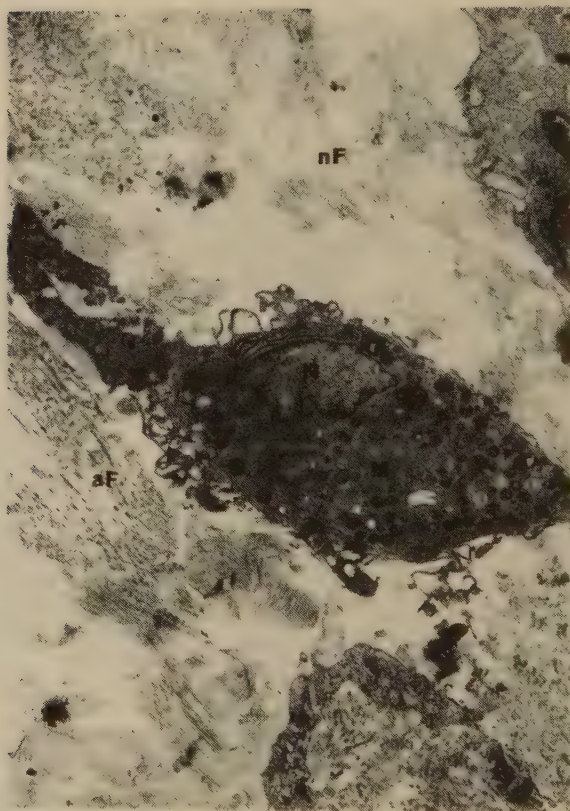


Abb. 22:

5 Tg. p.op.: einzelner Makrophage inmitten von altem, unscharf strukturiertem Bindegewebe und reichlich neugebildeten schlanken Kollagenfibrillen (EM, Vergr. 6300 x)

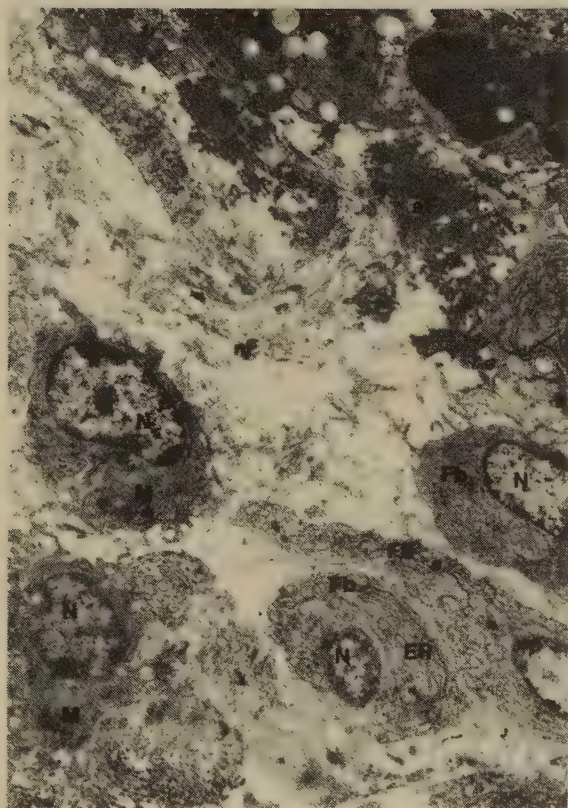


Abb. 23:

7 Tg. p.op.: Makrophagen und Fibroblasten inmitten des alten Dura-Transplantates und neugebildeten, schlanken Kollagenfibrillen (EM, Vergr. 5800 x)



Abb. 24:

10 Tg. p.Op.: zwei Fibroblasten und ein Makrophage in der Nachbarschaft einer Kapillare inmitten neugebildeter kollagener Fibrillen (EM, Vergr. 8400 x)

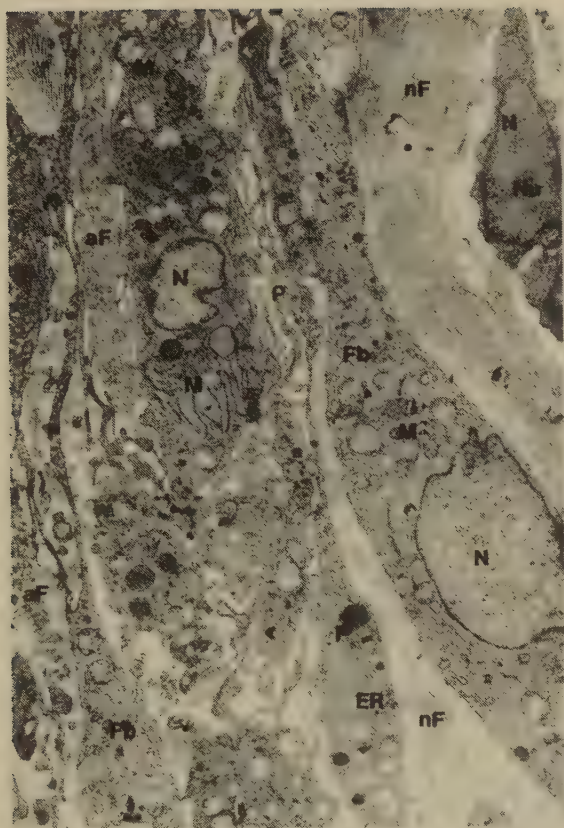


Abb. 25:

15 Tg. p.op.: parallel ausgerichtete Fibroblasten und ein Makrophage dazwischen altes Dura-Transplantat und neugebildete Kollagenfibrillen (EM, Vergr. 6300 x)

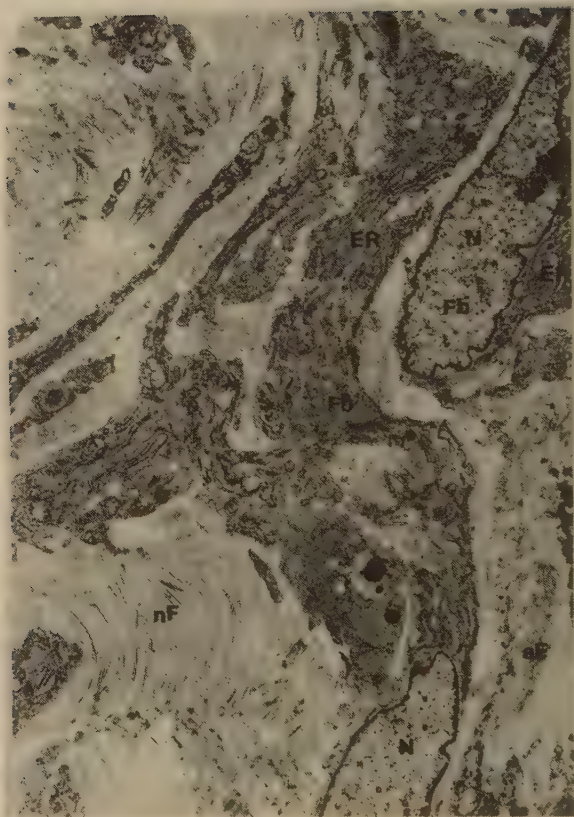


Abb. 26:

18 Tg. p.op.: Fibroblasten mit ausgeprägtem endoplasmatischem Retikulum, reichlich teilweise parallel ausgerichtete neugebildete Kollagenfibrillen (EM, Vergr. 6300 x)

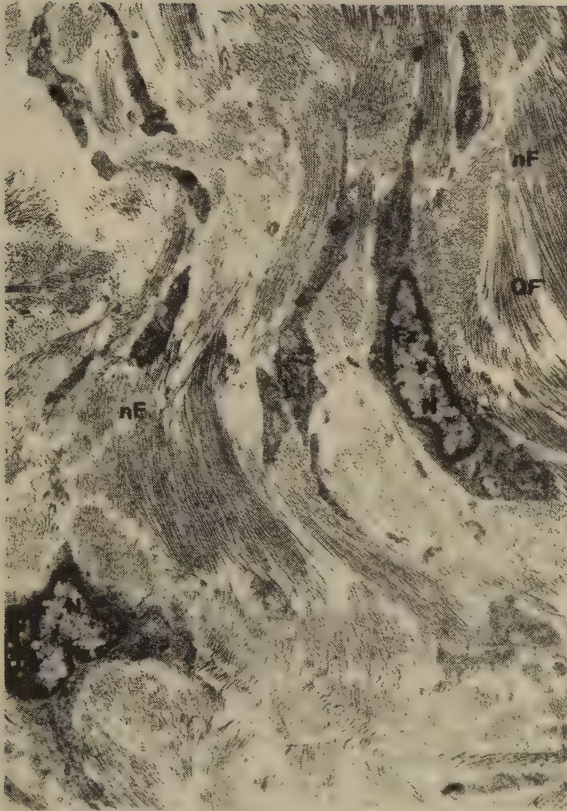


Abb. 27:

6 Wo. p.op. zwischen zu schlanken Fibrozyten umgewandelten Fibroblasten, reichlich dichtliegende Kollagenfibrillen mit - bei dieser Vergrößerung angedeuteten - Querstreifung (EM, Vergr. 9800 x)

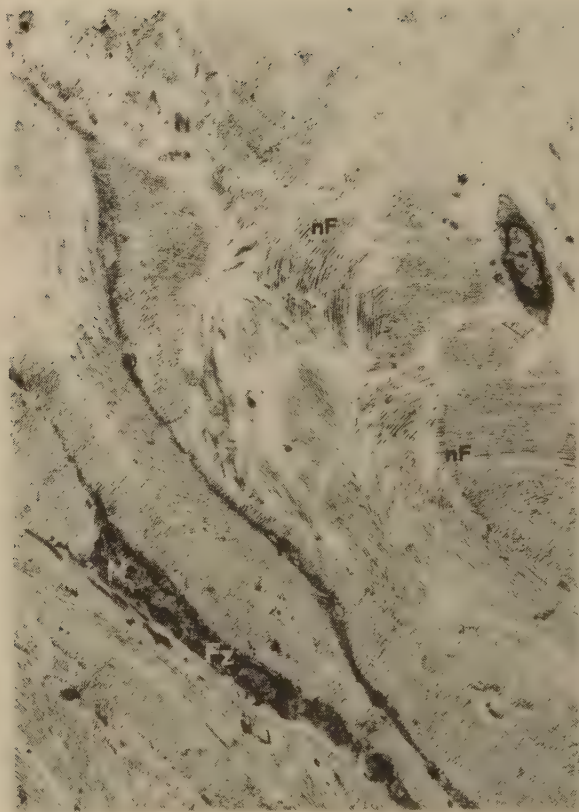


Abb. 28:

5 1/2 Mo. p.op.: schlanke Fibrozyten inmitten von
faserdichtem kollagenem Bindegewebe mit sich durch-
flechtenden Fibrillen (EM, Vergr. 6700 x)

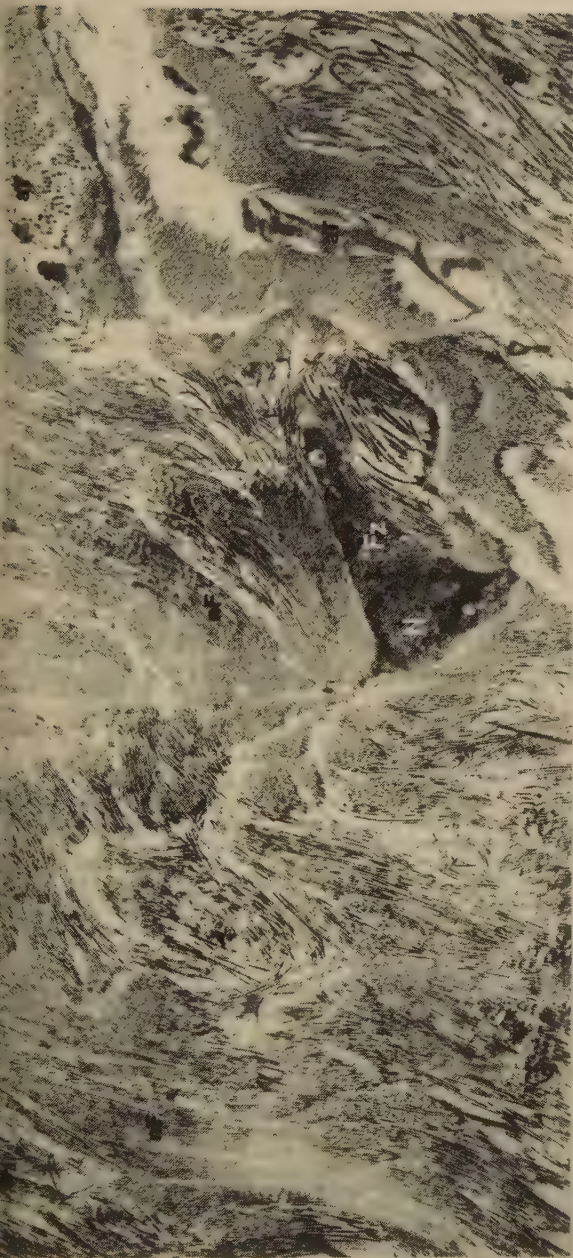


Abb. 29:

Nartenplatte im Bereich des ehemaligen Dura-Transplantates: dichtliegende, neugebildete Kollagenfibrillen mit typischer Querstreifung. Einzelne Fibrozyten. Spärliche Reste des Dura-Transplantates (EM-Übersicht - "Panoramaaufnahme - " Vergr. 6500 x)

Literatur

- Andina, F.: Biologie der Transplantation in Forschung und Klinik. Langenbecks Arch.Klin.Chir. 292: 783-800 (1960)
- Beneke, G., R.Rohrbach, C.P.Adler, W.Sandritter, C.Thomas, C.Mittermeyer: Störungen des Wachstums. in: Sandritter, W., Beneke G.: Allgemeine Pathologie, F.K. Schattauer Verlag 1974
- Bornemisza, G.: Theoretische Probleme der Gewebekonservierung. in: L.H.Kettler, H.J.Serfling: Gewebeskonserven Herstellung und Anwendung II VEB Volk und Gesundheit Berlin 1965
- Breitenecker, G., P.Eichelster, M.Staudacher, W.Weissenhofer: Die lyophilisierte Vene als Gefäßprothese. Thoräxchir. 20: 169-178 (1972)
- Bucher, O.: Cytologie, Histologie und mikroskopische Anatomie des Menschen. Hans Huber Verlag Stuttgart 1973
- Cambell, J.B., C.A.L. Bassett, J.W. Robertson: Clinical use of freeze-dried human dura mater. J. Neurosurg. 15: 207-214 (1958)
- Flemming, F.: Unsere Indikation zur Verwendung lyophilisierten Gewebes in der Wiederherstellungschirurgie. in: L.H.Kettler u. H.J.Serfling: Gewebeskonserven Herstellung und Anwendung, VEB Volk und Gesundheit Berlin 1961
- Flemming, F.: Plastische Versorgung von Bauchnarbenbrüchen mit homologer Dura. Beitr.Klin.Chir. 206: 357-365 (1963)
- Grassmann, W., J.Engel, K.Hannig, H.Hörmann, K. Kühn, A.Nordwig: Kollagen. Fortschritte der Chemie organischer Naturstoffe 23: 195-293 (1965)

- Gries,G.,J. Lindner: Zur Frage des Abbaues von Kollagen
Klin.Wschr. 38: 406-407 (1960)
- Gries,G.,J. Lindner: Vergleichende Untersuchungen über
den Kollagenabbau in entzündeten
und lathyratisch veränderten Geweben.
Med. Klin. 52: 2147-2148 (1963)
- Gries,G.: Untersuchung zur Frage des biologischen
Abbaues von Strukturkollagen.
Z.ges.exp.Med. 142: 145-154 (1967)
- Haberer,v.H.: Traumatische Ventrikelzyste, Deckung
des eröffneten Ventrikels durch
Faszie.
Verhandlg. d.Dtsch.Ges.f.Chir.41:
253-268 (1912)
- Hackensellner,H.A.: Gefriergetrocknete Dura - ein wert-
volles Transplantationsmaterial.
Klin. Med. 17: 599-603 (1962)
- Hackensellner,H.A.: Arbeitsweise und Leistungen der
Gewebebank am pathologischen Institut
der Humboldt-Universität.
in: L.H.Kettler u.H.J.Serfling:
Gewebskonserven Herstellung und
Anwendung II VEB Volk und Gesundheit
Berlin 1965
- Hackensellner,H.A.: Zur Problematik der Zell- und Gewebe-
konservierung.
Zbl. Chir. 92: 1126-1132 (1967)
- Hegemann,G.,R.Leutschaf: Röntgenspektrographische Untersuchun-
gen über Kollagenstrukturen bei der
Wundheilung.
Klin.Wschr. 29: 665-668 (1951)
- Hernandez-Richter,H.J.,H.Strunck:
Neue Vorstellungen zur Theorie der
Wundheilung.
Hippokrates 42: 332-345 (1971)
- Humphrey,J.H.,Whitez,R.G.: Kurzes Lehrbuch der Immunologie.
Georg Thieme Verlag Stuttgart 1972

- Hyoff, H., H.A. Hackensellner: Das histologische Bild des Einbaues und Umbaues von gefriergetrockneten Duratransplantaten beim Menschen. in: L.H. Kettler u. H.J. Serfling: Gewebsskonserven - Herstellung und Anwendung II
VEB Verlag Volk und Gesundheit Berlin 1965
- Jäger, M.: Homologe Bindegewebstransplantation. Aktuelle Orthopädie
Georg Thieme, Stuttgart 1970
- Jacoby, W.: Zum plastischen Verschluss der harten Hirnhaut.
Die Schwester 7: 24-27 (1968)
- Jacoby, W., F. Marguth: Erfahrungen mit lyophilisierter Dura. Beitr. z. Neurochir. 15: 122-125 (1968)
- John, H.D., J. Rolle: Morphologische Befunde der lyophilisierten Dura.
Mels. Med. Mitteilungen 43: 265-266 (1969)
- Joppich, I.: Gewebeersatz durch lyophilisierte Dura in der Abdominalchirurgie.
Langenbecks Arch. klin. Chir. 327: 1124-1131 (1970)
- Kelami, A.: Klinische Erfahrungen mit lyophilisierter Dura als partiellem Harnblasenersatz.
Urologe A 9: 156-158 (1970)
- Kleinschmidt, O.: Experimentelle Untersuchungen über den histologischen Umbau der frei transplantierten Fascia lata und Beweis für die Lebensfähigkeit derselben unter Heranziehung der vitalen Färbung.
Arch. f. klin. Chir. 104: 933-954 (1914)
- Kirschner, M.: Zur Frage des plastischen Ersatzes der Dura mater,
Archiv f. klin. Chir. 91: 541-542 (1910)

- Kiss, A., D. Afra, S. Bornemisza: Experimentelle u. klin. Ergebnisse mit konservierten Durahomotransplantaten. Bruns Beiträge klin. Chir. 196: 178-188 (1958)
- Korb, G., D. Runge, C. Arkenau: Histologische Untersuchungen von lyophilisierten, mit Gammastrahlen sterilisierten kollagenen Geweben. Melsunger Med. Mitteilungen Bd. 41: 39-47 (1967)
- Kühn, K.: Biochemische Grundlagen des Gewebersatzes. Langenbecks Arch. Chir. 327: 1073-1083 (1970)
- Kühn, K.: Einführung in die Chemie und Biochemie des Kollagens. Mels. Med. Mitteilungen 43: 17-28 (1969)
- Kühn, K.: Untersuchungen zur Struktur des Kollagens. Die Naturwissenschaften 54: 101-109 (1967)
- Lazarus, G. S., R. S. Brown, J. R. Daniels, H. M. Fullmer: Human granulocyte collagenase. Science 159: 1483-1485 (1968)
- Lexner, E.: Über freie Transplantationen. Verh. Dtsch. Ges. Chir. 40: 386-400 (1911)
- Lichtenauer, P., U. Bleyl: Harnröhrenersatz mit lyophilisierter Dura. Verh. dtsch. Ges. Urol. 318-323 (1971)
- Lindner, J., P. Huber: Biochemische und morphologische Grundlagen der Wundheilung und ihrer Beeinflussung. Med. Welt 24: 897-911 (1973)
- Lindner, J.: Die Morphologie der Wundheilung. Langenbecks Arch. f. klin. Chir. 301: 39-70 (1972)
- Lindner, J.: Aktuelle Probleme der Wundheilung. Dtsch. med. J. 17: 513-526 (1966)

- Marchand, F.: Untersuchungen über die Einheilung von Fremdkörpern.
Tagebl.d.60.Vers.d.Naturf.u.Ärzte,
Wiesbaden 270-272 (1887)
- Marchand, F.: Der Prozeß der Wundheilung, mit Einschluß der Transplantation.
Enke Verlag Stuttgart 1901
- Mason, M.S., J. Raaf: Homologous dura mater grafts.
Ann.Surg. 153: 423-432 (1961)
- Mateev, V.: Eine plastische Methode zur Behandlung von Kardiospasmus durch Applikation von Dura mater.
Thoraxchirurgie 19: 514-517 (1971)
- Metz, R.: Durakonservierung.
Wehrmed.Mschr.9: 159-161 (1965)
- Metz, R.: Erfahrungsbericht über Gewebekonservierung und -verpflanzung an der Gewebebank des Bundeswehrlazarets Gießen.
Wehrmed.Mschr.11: 66-69 (1967)
- Nemetschek, Th.: Zur Frage typischer Querstreifenmuster des Kollagens.
Naturwissenschaften 52: 478-479 (1965)
- Neumann, K.H.: Die Gefriertrocknung und ihre Bedeutung für die Medizin und Transplantationschirurgie.
in: L.K.Kettler u.H.J.Serfling: Gewebeskonserven Herstellung und Anwendung. VEB Verlag Volk und Gesundheit Berlin 1961
- Pesch, H.-J.: Persönliche Mitteilung 1975
- Pfalz, R.: Anwendung lyophilisierter Dura und Histoacryl bei Liquorfisteln.
Mels.Mitteilungen 43: 99-102 (1969)

- Pia, H.W.: Indikation zur Duraplastik unter besonderer Berücksichtigung lyophilisierter Dura.
Mel.Med.Mitteilungen 41: 61-69 (1967)
- Pia, H.W.: Lyophilisierte Dura.
Mels.Med.Mitteilungen 43: 7-15 (1969)
- Pichlmaier, H.: Die Bedeutung der Lymphozyten für die Homotransplantation.
Langenbecks Arch.klin.Chir. 315 (1966)
- Pichlmayr, R.: Organtransplantationsgrundlagen.
Klin.Wschr. 47: 593-599 (1969)
- Rapoport, S.M.: Medizinische Biochemie.
VEB Verlag Volk u. Gesundheit, Berlin 1969
- Rehn, E.: Versuche über Duraersatz.
Verh.Dtsch.Ges.f.Chir. 41: 99-102 (1912)
- Saar, v.G.: Über Duraplastik.
Beitr.klin.Chir. 69: 740-794 (1910)
- Sandritter, W., G.Beneke: Abwehrmechanismus des Organismus.
in: Sandritter, W., u.G.Beneke: Allgemeine Pathologie
F.K. Schattauer Verlag Stuttgart 1974
- Sandritter, W., U.Riede, G.Beneke: Zell- und Gewebsschädigung.
in: Sandritter, W., G.Beneke: Allgemeine Pathologie
Schattauer Verlag Stuttgart 1974
- Scheiffarth, F., H.W.Baenkler: Klinische Immunologie.
Gustav Fischer Verlag Stuttgart 1975
- Scheiffarth, F., H.Warnatz: Immunologische Probleme der Gewebetransplantation.
Med.Mschr. 19: 290-293 (1965)
- Scherer, H.J., P.Maurer: Über die Transplantation von Aorten-Bifurkationsprothesen aus lyophilisierter Dura.
Acta chir.Austriaca Jg.4: 71-73 (1972)

- Schmiedt, E., P. Karl, G. Staehler, K. Wanner:
Subtotaler Ersatz der Harnblase durch
ganze menschliche Durakalotten.
Urologe A 13: 228-231 (1974)
- Schnell, J.:
Veränderungen von Dura mater bei
Strahlensterilisation.
Mels.Med.Mitteilungen 43: 261-264
(1969)
- Seiffert, K.E.:
Biologische Grundlagen der homologen
Transplantation konservierter Binde-
gewebe.
Heft zur Unfallheilkunde
Springer Verlag Berlin 1967
- Sitte, P.:
Molekulare Morphologie der Zelle.
in: G.C.Hirsch, H.Ruska, P.Sitte
Grundlagen der Cytologie
Fischer Verlag Stuttgart 1973
- Steffen, C., R.Timpl, I.Wolff, H.Furthmayer, G.Wick:
Immunbiologie und Immunpathologie
des Kollagens.
Mels.Med.Mitteilungen 41: 27-38
(1967)
- Stern, W.E.:
The surgical application of freeze-
dries homologous dura mater.
Surg.Gynec.Obstet. 106: 159-162
(1958)
- Stöß, H., H.-J.Pesch, H.D. Wildenauer, A.H.Tulusan:
Licht- und elektronenmikroskopische
Untersuchungen an Transplantaten von
mit Lösungsmitteln konservierter
Dura mater im Tierversuch.
Verh.Dtsch.Ges.Path. 59:1975 im Druck
- Struck, H.:
Wundheilung aus morphologischer und
biochemischer Sicht.
Unfallmed. Arbeitstgg. in Göttingen
1972
- Struck, H., S.Heinrich:
Serologische Untersuchungen zur
Antigenität und Spezifität löslicher
Kollagenfraktion.
Z.Immun.Forsch. 133: 376-384 (1967)

- Timpl,R.: Immunbiologische Grundlagen des Gewebersatzes.
Langenbecks Arch.klin.Chir. 327:
1083-1089 (1970)
- Timpl.R.: Antigene Eigenschaften der Bindegewebsstrukturproteine.
Mels.Med.Mitteilungen 43: 29-38 (1969)
- Verzár,F.,H.Willenegger: Das Altern des Kollagens in der Haut und in Narben.
Schweiz.Med.Wschr. 41: 1234-1236 (1961)
- Waldeyer,A.: Anatomie des Menschen, 2. Teil.
Walter de Gruyter & Co Berlin 1970
- Weber,K.A.: Zur Deckung von Brustwanddefekten mit lyophilisierter Dura.
Thoraxchirurgie 11: 713-716 (1963)
- Weber,K.A.,J.Knipping: Zur Anwendung lyophilisierter Dura in der Chirurgie.
Zbl.Chir.91: 682-689 (1966)
- Weickmann,F.,K.H.J.Steinke: Deckung großer Duradefekte mittels lyophilisierter Fremddura.
Chirurg 30: 320-322 (1959)
- Weickmann,F.: Erfahrungen mit lyophilisierter Fremddura in der Deckung großer Duradefekte.
in: L.H.Kettler u.H.J.Serfling:
Gewebskonserven Anwendung und Herstellung.
VEB Verlag Volk und Gesundheit Berlin 1961
- Willenegger,H.: Die biologischen Veränderungen in Transplantat und Lager bei autologer homologer und heterologer Transplantation der verschiedenen Gewebe und Organe (Einbau Umbau Stoffwechsel).
Langenbecks Arch.klin.Chir. 308:
955-968 (1964)
- Willital,G.H.,H.-J.Pesch: Experimentelle Erfahrungen mit einem neuen Durakonservierungsverfahren für kinderchirurgische Belange.
Langenbecks Arch.Chir.Suppl.Chir.Forum 303-307 (1973)

- Windheim, v.K.:
Lyophilisierte Dura als Implantat
in der Chirurgie des Bronchus und der
Lunge.
Mels.Med.Mitteilungen 43: 135-146 (1967)
- Zawisch, C.:
Die Morphogenese der kollagenen
Fibrille.
Acta anat. 29: 143-208 (1957)
- Zollinger, H.U.:
Die Wundheilung vom Standpunkt der
pathologischen Anatomie.
Helv.chir.Acta 29: 181-207 (1962)

Lebenslauf

Am 17. Januar 1949 wurde ich als erstes von zwei Kindern des Finanzbeamten Eduard Stöß und seiner Frau Emmi Stöß, geb. Stöcker in Bietigheim/Württ. geboren.

Nach dem Besuch der Volksschule trat ich in das Mathematisch-naturwissenschaftliche Gymnasium in Bietigheim über, wo ich am 21. Juni 1968 die Reifeprüfung ablegte.

Im selben Jahr immatrikulierte ich mich zum Wintersemester 1968/69 an der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg für das Studium der Medizin. Im Juli 1969 bestand ich die naturwissenschaftliche, im Februar 1971 die ärztliche Vorprüfung. Am 5. Februar 1975 schloß ich mein Studium mit dem Staatsexamen ab.

Als Medizinalassistent war ich bis 30. September 1975 in der Inneren Abteilung des Kreiskrankenhauses Lichtenfels tätig. Den chirurgischen Teil meiner Medizinalassistentenzeit leistete ich zur Zeit am Kreiskrankenhaus in Stadtsteinach ab.

Copie - Center 2000
852 ERLANGEN · Obere Karlstr. 30